

BEST AVAILABLE COPY

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16.07.99.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 19.01.01 Bulletin 01/03.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SANOFI-SYNTHELABO Société ano-
nyme — FR.

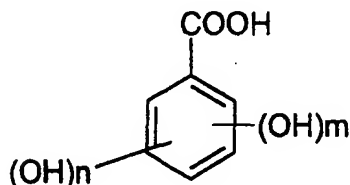
⑦2 Inventeur(s) : FINIDORI CLAUDINE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 COMPOSES DERIVES DE TITANE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION.

⑤7 L'invention se rapporte à des composés dérivés de ti-
tane de formule $[TiF_xL_y]^{2-}$ dans laquelle L représente un
composé de formule (II) suivante:



dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2,
et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z repré-
sente 0, 1 ou 2.

L'invention se rapporte également à l'utilisation de ces
composés dans des compositions à usage buccal, en vue
de prévenir la formation de la carie dentaire.

L'invention se rapporte à de nouveaux composés dérivés de titane, ainsi qu'à leur préparation.

5 L'invention se rapporte également à des compositions à usage buccal comprenant de tels composés dérivés de titane.

10 Il est connu que le tétrafluorure de titane (TiF_4) peut se fixer à la surface de la dent, en formant une couche protectrice amorphe, encore appelée glacis, à la surface de l'émail de la dent.

La formation d'une telle couche protectrice à la surface de la dent a conduit à envisager l'utilisation du tétrafluorure de titane comme agent de prévention et de traitement de la carie dentaire.

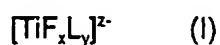
15 Le tétrafluorure de titane présente cependant l'inconvénient de présenter une forte acidité en solution aqueuse (pH de l'ordre de 1,5) agressive pour les tissus minéralisés et non compatible avec les pH physiologiques.

20 Son utilisation dans la prévention de la carie dentaire a donc été limitée jusqu'à présent à un usage professionnel, avec un temps d'application très court, suivi d'un rinçage.

Le tétrafluorure de titane présente de plus l'inconvénient d'être relativement instable, notamment en solution aqueuse.

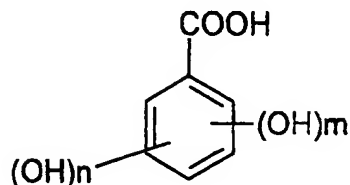
25 L'invention a pour but de remédier à ces inconvénients, en proposant des composés dérivés de titane IV comportant du fluor, capables de former un glacis à la surface de la dent, utilisables en solution aqueuse et à des pH physiologiques variant d'environ 6,5 à environ 7,5.

30 Les composés dérivés de titane selon l'invention répondent à la formule (I) suivante :



dans laquelle L représente un composé de formule (II) suivante :

5



(II)

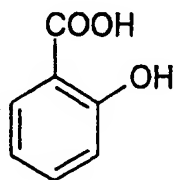
- 10 dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2,
et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z représente 0, 1 ou 2.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs
15 mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de la présente invention peuvent exister sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables. Toutes ces
20 formes font partie de l'invention.

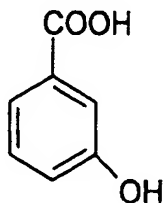
Selon l'invention, des composés L utilisables sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule :

25



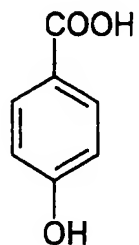
, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule :

30



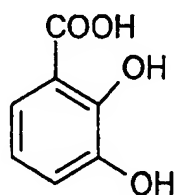
, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule :

5



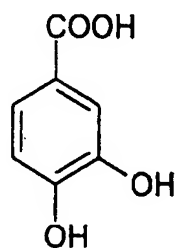
10 , l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule :

15



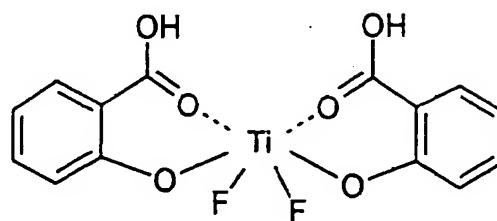
, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule :

20



Un exemple de composé dérivé de titane selon l'invention est le composé représenté par la formule suivante (III) :

25



30

(III)

Les composés dérivés de titane (IV) de l'invention peuvent être préparés en faisant réagir à température ambiante le fluorure de titane IV solide avec une solution d'acide benzoïque dans un solvant anhydre tel que l'acétonitrile, sous atmosphère d'azote.

5

Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés par des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

- 10 L'invention vise également à protéger des compositions à usage buccal comprenant au moins un composé selon l'invention.

- Les compositions de l'invention comprennent au moins un composé selon l'invention en une quantité équivalente à d'environ 10 ppm à environ 10 000 ppm de fluor, calculé à partir du poids moléculaire du composé selon l'invention.
- 15

- Les compositions de l'invention peuvent se présenter sous les diverses formes usuelles pour les compositions à usage buccal et notamment sous forme de pâte ou gel dentifrice, de bain de bouche, de spray, de mousse, de gargarisme, de gel dentaire ou de gomme à mâcher, baume, pâte, vernis, pastille, comprimé, collutoire, poudre, solution concentrée ou non, le véhicule étant alors choisi selon la forme d'utilisation désirée.
- 20

- Les compositions de l'invention peuvent contenir, en plus du ou des composés dérivés de titane, à titre de véhicule ou pour leur activité propre, des excipients ou ingrédients habituellement utilisés dans les compositions à usage buccal.
- 25

- Les compositions de l'invention sont préparées selon les procédés usuels correspondant aux véhicules choisis. Le véhicule physiologiquement acceptable peut être de nature différente selon la forme choisie pour la composition : solution aqueuse, solution hydroalcoolique épaissie ou non, gomme, excipient pâteux ou solide, etc.
- 30

Selon les formes désirées, les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre au moins un agent de polissage dans des proportions allant jusqu'à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les agents de polissage sont par exemple d'origine minérale ou organique. Leur nature peut différer selon le véhicule
5 utilisé pour la forme choisie.

Des agents de polissage utilisables comprennent le carbonate ou bicarbonate de calcium, de magnésium, de sodium, les phosphates et sulfates de calcium, l'alumine et l'alumine hydratée, les silices, les oxydes, hydroxydes, trisilicates et pyrophosphates de magnésium ou de calcium, ou des composés celluloses
10 obtenus par broyage de graines de céréales par exemple.

Lorsque les compositions sont sous forme de pâte dentifrice, elles peuvent contenir un agent de polissage dans des proportions généralement comprises entre environ 2 % et environ 70 % en poids, de préférence entre environ 15 % et environ 25 % en
15 poids. Il s'agit en général d'un agent de polissage abrasif minéral constitué par un ou plusieurs composés, en grande partie insolubles dans l'eau. On peut citer à titre d'exemples les métaphosphates de sodium ou de potassium, le phosphate de calcium dihydraté, le phosphate dicalcique, le phosphate tricalcique, le pyrophosphate de calcium, l'alumine, les aluminés hydratés et en particulier
20 trihydratés, les silices, les silicates d'aluminium ou de zirconium, la bentonite ainsi que l'orthophosphate de magnésium ou le phosphate trimagnésien, les carbonates et bicarbonates de calcium, de sodium.

Les compositions de l'invention sous forme de pâte dentifrice peuvent également
25 comprendre un ou plusieurs agents de cohésion. De tels agents de cohésion peuvent être incorporés dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence entre environ 0,5 % et environ 3 % en poids. Les agents de cohésion peuvent être choisis notamment parmi les épaississants naturels tels que les alginates et les pectines, les gommes
30 naturelles comme la gomme adragante, les gommes de xanthane, de guar, de caroube ou de carraghénane, ou les épaississants synthétiques tels que les dérivés de cellulose, comme le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, la méthylcellulose, les hydroxyalkylcelluloses, les acides polyacryliques réticulés, les carraghénates synthétiques.

Selon certaines formes de réalisation, les compositions de l'invention peuvent comprendre un ou plusieurs agents tensioactifs suffisamment stables et moussants. Les agents tensioactifs utilisables peuvent être de nature anionique, amphotère, zwitterionique, cationique ou non-ionique.

De façon générale, les agents tensioactifs sont présents dans les compositions de l'invention dans une gamme pondérale variant d'environ 0,01 % à environ 4 %, de préférence d'environ 0,1 % à environ 2 %, par rapport au poids total de la composition.

En outre, les compositions de l'invention peuvent comprendre d'autres agents actifs utilisés dans l'hygiène buccale, notamment des agents connus pour réduire la mauvaise haleine, tels que par exemple les cyclodextrines, ou des composés du zinc tels que par exemple les halogénures de zinc, l'acétate de zinc, le citrate de zinc ou le fluorure de zinc, la chlorhexedine, le chlorure de cétalpyridinium.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre également divers agents de cohésion, agents épaississants, agents antibiotiques, agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants, agents peptisants, agents conservateurs, agents sucrants, colorants, arômes, substances et agents aromatisants, agents plastifiants, agents antibactériens ou bactéricides, vitamines, agents anti-tartre, cicatrisants, vasomoteurs, agents anti-saignements, agents actifs sur la gencive, agents anti-inflammatoires tels que l'enoloxone, la benzydamine, l'allantoïne, le perméthol, etc.

Ces différents agents sont présents dans les compositions de l'invention selon la forme d'utilisation.

Ainsi, lorsque la composition à usage buccal est un spray, le véhicule peut être une solution hydro-alcoolique et la composition peut comprendre en outre des arômes, des agents peptisants, des agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants.

Lorsque la composition à usage buccal est sous forme de bain de bouche, le véhicule peut être non aqueux, aqueux ou hydroalcoolique avec un ou plusieurs

agents tensioactifs et/ou un ou plusieurs agents épaississants, et peut comprendre en outre des agents bactéricides, des édulcorants et des substances aromatisantes.

- 5 A titre d'exemple, lorsque la composition est sous forme de gel dentaire, elle peut en outre comprendre des agents actifs sur la gencive.

- Lorsque la composition est sous forme de gomme à mâcher, elle comprend au moins une gomme masticable naturelle ou synthétique, et peut comprendre de plus
- 10 des agents plastifiants, des vitamines, des agents aromatisants ou de sapidité, des agents sucrants, des agents humectants, des bactéricides, des agents conservateurs, des colorants.

- Parmi les gommes masticables utilisables figurent notamment le latex d'hévéa, la
- 15 gomme chicle, la gomme schlong, l'acétate de polyvinyle et les élastomères de synthèse, notamment caoutchouc silicone, caoutchouc butyle ainsi que leurs dérivés et/ou mélanges.

- Les compositions à usage buccal de l'invention peuvent comprendre en outre un
- 20 agent édulcorant. Parmi les agents édulcorants utilisables, on peut citer le saccharose, le lactose, le fructose, le xylitol, le cyclamate de sodium, le maltose ou le saccharinate de sodium, les glycyrrhizines de sodium ou d'ammonium, les mélanges d'alpha-glucosyl/stéviolglucoside, le D-mannitol, l'aspartame, l'acesulfam K, le sorbitol, le lycosin et leurs mélanges.

25

Les agents édulcorants sont présents généralement en une quantité allant jusqu'à environ 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

- Comme agents humectants, on peut citer le sorbitol, le glycérol ou le xylitol,
- 30 présents à ce titre dans des concentrations pouvant atteindre 70 % en poids.

En outre, des agents rafraîchissants, tels que le menthol ou l'éthylmaltol peuvent être incorporés dans les compositions de l'invention.

Il est également possible d'utiliser des agents conservateurs, choisis parmi notamment le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle, le benzoate de sodium, la chlorhexedine, à des concentrations généralement d'environ 1 % en poids ou inférieures.

5

Les substances aromatisantes utilisables comprennent toutes celles autorisées à ce titre dans l'alimentation. Par exemple, on peut citer les essences de menthe, d'anis, d'eucalyptus, de cannelle, de girofle, de sauge, de réglisse, ou de fruits comme l'orange, le citron, la mandarine ou la fraise. Les substances aromatisantes sont

10

généralement présentes en une quantité en poids d'environ 5 % ou moins.

Les compositions de l'invention peuvent également comprendre un agent antibactérien choisi de préférence parmi notamment les huiles essentielles, extraits végétaux ou des substances telles que le chlorure de cétylpyridinium, l'alexidine,

15

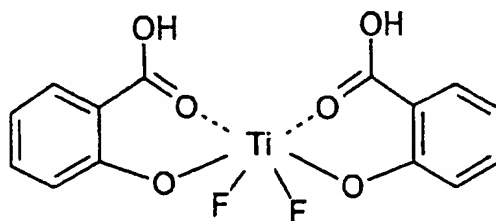
l'octinidine, l'hexetidine, le phénoxyéthanol, l'alcool phénéthylique, le triclosan, la chlorhexidine, le chlorure de cétylpyridinium, le delmopinol, dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

L'exemple qui suit illustre la préparation d'un composé dérivé de titane de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I. R. et R. M. N. confirment la structure du composé obtenu.

20

Exemple 1.

25 Préparation du composé de formule (III) :



30

(III)

- A 10 g (0,072 mole) d'une solution d'acide salicylique dans 100 ml d'acétonitrile anhydre sont ajoutés sous agitation et sous azote 5 g (0,040 mole) de fluorure de titane solide. Le mélange réactionnel prend rapidement une couleur orange, et la solution est laissée sous agitation pendant 24 heures. Après décantation et
- 5 concentration par évaporation, la solution est refroidie pendant la nuit et de petits cristaux en aiguilles se forment, correspondant à l'acide salicylique n'ayant pas réagi. La solution est filtrée à nouveau, concentrée et refroidie à 4°C pour donner de petits cristaux monocliniques jaunes-orangés. Après filtration et séchage sous vide, le composé de formule (III) est obtenu avec un rendement d'environ 49 %.
- 10 Point de fusion : 157-160°C (décomposition)

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études biologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés de formation d'un glacié à la surface de la dent et leur intérêt comme substances pour le traitement ou la prévention de la carie dentaire.

15

Un échantillon frais de dent est déposé dans une ampoule de verre contenant du coton humidifié et du thymol, à une température de + 4°C.

L'échantillon est débarrassé des tissus mous éventuellement présents sur la dent.

20

La dent est ensuite polie dans une coupelle en caoutchouc contenant de la pierre ponce exempte de fluorure, puis rincée dans un bain ultrasonique. L'échantillon est traité avec une solution aqueuse à pH 5 du composé (III) de l'invention pendant 10 minutes à 37°C. L'échantillon est ensuite lavé à l'eau pendant une minute et une fenêtre pratiquée à la surface de la dent est observée par microscopie.

25

La formation d'une couche protectrice amorphe sur la surface de la dent après traitement de l'échantillon par le composé (III) est mise en évidence.

Les résultats de ces essais biologiques montrent que les composés de l'invention présentent des propriétés de formation d'un glacié protecteur sur la surface de la dent.

30

Ils peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention de la carie dentaire.

Des exemples de composition de l'invention sont donnés ci-après.

Formulation pour pâte dentifrice.

	Ingrédient	Quantité
	Composé de titane	qsp 2500 ppm de F
	Permethyl	0,250 g
5	Sorbitol 70 %	25,00 g
	Silices précipitées	18,00 g
	Lauryl sulfate de sodium	2,00 g
	Carraghénate de sodium	1,00 g
	Oxyde de titane	1,00 g
10	Arôme menthe	0,950 g
	Gesweet	0,100 g
	Parabens	0,400 g
	Eau	qsp 100,00 g
15	<u>Formulation pour pâte dentifrice.</u>	
	Ingrédient	Quantité
	Composé de titane	qsp 1 500 ppm de F
	Digluconate de chlorhexidine	0,125 g
	Acétate de vitamine E	0,5 g
20	Sorbitol 70 %	28,00 g
	Silices précipitées	11,00 g
	Lauryl sulfate de sodium	0,750 g
	Chimexane NF	0,750 g
	Carboxyméthylcellulose sodique	1,300 g
25	Arôme menthe	1,00 g
	Saccharinate de sodium	0,150 g
	Oxyde de titane	1,00 g
	Parabens	0,300 g
	Phosphate dodecahydraté	0,070 g
30	Eau	qsp 100,00 g

Formulation pour bain de bouche.

Ingrédient	Quantité
Composé de titane	qsp 250 ppm de F

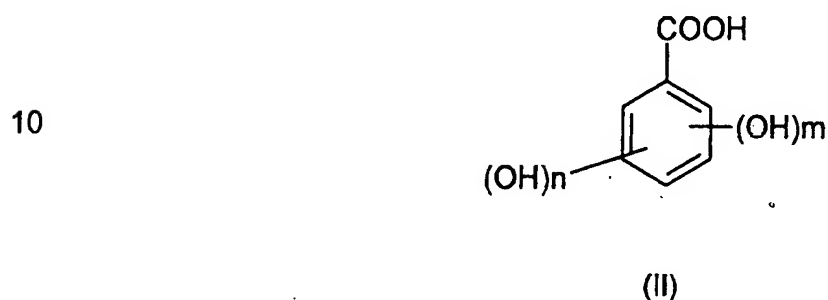
	Méthyl-4-esculétol de monoéthanolate de sodium	1 g
	D-Panthénol	5 g
	Crémophor RH 410	0,5 g
	Alcool à 95 % (V/V)	80 g
5	Gesweet	1 g
	Arôme menthe	0,795 g
	Bleu patenté	0,004 g
	Eau purifié	qsp 1 000 g
10	<u>Formulation pour bain de bouche.</u>	
	Ingrédient	Quantité
	Composé de titane	qsp 250 ppm de F
	Benzoate de sodium	0,4 g
	Alcool à 95 % (V/V)	10,00 g
15	Saccharinate de sodium	0,005 g
	Acide benzoïque	0,100 g
	Arôme mentholé	0,035 g
	Levomenthol	0,010 g
	Colorants	0,0012 g
20	Eau	qsp 100,00 g

REVENDICATIONS

1. Composé dérivé de titane répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle L représente un composé de formule (II) suivante :



dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2,

15 et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z représente 0, 1 ou 2; sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, de bases libres ou de sels pharmaceutiquement acceptables.

- 20 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés L sont choisis parmi les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule :

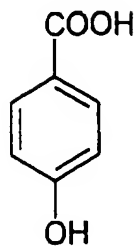


, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule :



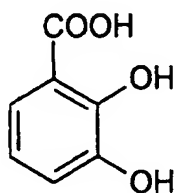
, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule :

5



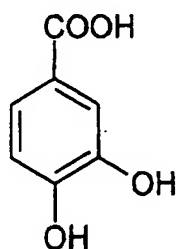
, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule :

10



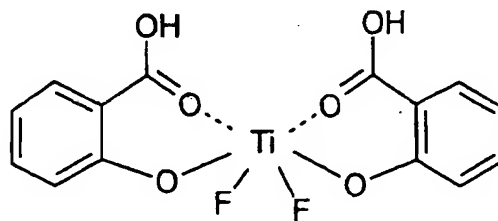
15 , l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule :

20



3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule suivante (III) :

25



30

(III)

4. Procédé de préparation d'un composé dérivé de titane selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir le fluorure de titane IV solide avec une solution d'acide benzoïque dans un solvant anhydre tel que l'acétonitrile, sous atmosphère d'azote.

5

5. Composition à usage buccal, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé dérivé de titane selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6. Composition à usage buccal selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé dérivé de titane en une quantité équivalente à d'environ 10 ppm à environ 10 000 ppm de fluor.

7. Composition à usage buccal selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de pâte ou gel dentifrice, de bain de bouche, de spray, de mousse, de gargarisme, de gel dentaire ou de gomme à mâcher, baume, pâte, vernis, pastille, comprimé, collutoire, poudre, solution concentrée ou non.

8. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent de polissage dans des proportions allant jusqu'à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition, d'origine minérale ou organique.

9. Composition à usage buccal selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'agent de polissage comprend notamment le carbonate et bicarbonate de calcium, de magnésium, de sodium, les phosphates et sulfates de calcium, l'alumine et l'alumine hydratée, les silices, les oxydes, hydroxydes, trisilicates et pyrophosphates de magnésium, des composés cellulosiques obtenus par broyage de graines de céréales, les métaphosphates de sodium ou de potassium, le phosphate de calcium dihydraté, le phosphate dicalcique, le phosphate tricalcique, le pyrophosphate de calcium, l'alumine, les alumines hydratées et en particulier trihydratées, les silicates d'aluminium ou de zirconium, la bentonite ainsi que l'orthophosphate de magnésium ou le phosphate trimagnésien.

10. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents de cohésion, dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, choisis notamment parmi les épaississants naturels
5 tels que les alginates et les pectines, les gommes naturelles comme la gomme adragante, les gommes de xanthane, de guar, de caroube ou de carraghénane, les carraghénates synthétiques ou des épaississants synthétiques tels que les dérivés de cellulose, comme le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, la méthylcellulose, les hydroxyalkylcelluloses ou les acides polyacryliques réticulés.
- 10 11. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents tensioactifs de nature anionique, amphotère, zwitterionique, cationique ou non-ionique.
- 15 12. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents actifs utilisés dans l'hygiène buccale, notamment des agents connus pour réduire la mauvaise haleine, tels que par exemple la chlorhexedine, le chlorure de
20 cétylpyridinium, les cyclodextrines ou des composés du zinc tels que les halogénures de zinc, l'acétate de zinc, le citrate de zinc ou le fluorure de zinc.
- 25 13. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents de cohésion, agents épaississants, agents antibiotiques, agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants, agents peptisants, agents conservateurs, agents sucrants, colorants, arômes, substances et agents aromatisants, agents plastifiants, agents antibactériens ou bactéricides, vitamines, agents anti-tartre, cicatrisants, vasomoteurs, agents anti-saignements, agents actifs sur la gencive, agents anti-
30 inflammatoires tels que l'enoxolone, la benzydamine, l'allantoïne, le permethol.
14. Composition à usage buccal selon la revendication 13, caractérisée en ce que les agents édulcorants comprennent le saccharose, le lactose, le fructose, le xylitol, le cyclamate de sodium, le maltose ou le saccharinate de sodium, les

glycyrrhizates de sodium ou d'ammonium, les mélanges d'alpha-glucosyl/stéviolglucoside, le D-mannitol, l'aspartame, l'acesulfam K, le sorbitol, le lycosin et leurs mélanges.

- 5 15. Composition à usage buccal selon la revendication 13, caractérisée en ce que les agents antibactériens comprennent les huiles essentielles, extraits végétaux ou des substances telles que l'alexidine, l'octinidine, l'héxétidine, le phénoxyéthanol, l'alcool phénéthylque, le triclosan, la chlorhexidine, le chlorure de cétylpyridinium, le delmopinol, dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport
- 10 au poids total de la composition.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 575687
FR 9909194

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DEAN, PHILIP A. W. ET AL: "Spectroscopic studies of inorganic fluoro complexes. III. fluorine-19 nuclear magnetic resonance studies of silicon (IV), germanium(IV), and titanium(IV) fluoro complexes" J. CHEM. SOC. A (1970), (15), 2569-74, XP002131802 * tableau 3 *	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
		C07F A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
29 février 2000		Rinkel, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant:

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.